

## **Ph. Helv. Anforderungen an die Erarbeitung von Präparatemonographien**

### **1 Kapitelinhalte und erforderliche wissenschaftliche Dokumentation**

Die Kapitelinhalte sind im allgemeinen Kapitel „1.4 Monographien“ der Europäischen Pharmakopöe (Ph. Eur.) beschrieben.

Generell sind folgende Dokumente zu berücksichtigen:

- Ph. Eur.
- Technical Guide for the Elaboration of Monographs der Ph. Eur. (z.B. in Bezug auf Validierungen analytischer Methoden)

Aufgrund der primären Ausrichtung der aktuellen Ph. Eur. auf Substanzmonographien sind nicht alle Aussagen der genannten Dokumente zutreffend und daher sinngemäss auszulegen. In der Ph. Eur. sind insbesondere folgende Kapitel zu beachten:

- Kapitel 3.2 Behältnisse (da das Behältnis die Qualität bzw. Stabilität des Präparats stark beeinflusst)
- Monographien zu Darreichungsformen (von der Pharmakopöe pro Arzneiform vorgegebene Prüfungen)
- Kapitel 2 Allgemeine Methoden

Alle gewählten Spezifikationen sollen mit wissenschaftlichen Daten belegt sein (siehe auch ICH Guideline Q6A: Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances, Kapitel 3.1.2 Justification of Specification). Die zugrundeliegenden Daten können von eigenen Untersuchungen oder aus der Literatur stammen. Hinweise zu typischen Prüfungen zur Spezifizierung bestimmter Arzneiform sind ebenfalls in der oben genannten ICH Guideline Q6A ersichtlich (siehe Kapitel 3.2.2. Universal Test/Criteria for New Drug Products und 3.3.2. Specific Test/Criteria for New Drug Products).

Um den Werdegang der Texte nachvollziehen zu können, sind die durchgeführten Arbeiten und getroffenen Entscheide in einer zusammengefassten, gut nachvollziehbaren Dokumentation festzuhalten. Ein beispielhafter Aufbau einer begleitenden wissenschaftlichen Dokumentation findet sich in **Anhang 1** des vorliegenden Dokuments. Die in dieser Dokumentation enthaltenen Berichte müssen daher Abbildungen von allen wichtigen Chromatogrammen und Spektren beinhalten.

#### **1.1 Titel**

Üblicherweise besteht der Titel aus Wirkstoff oder wirksamen Bestandteil, entsprechend der klinischen Praxis, sowie der Konzentration oder Stärke und der Darreichungsform.

#### **1.2 Definition**

Die Definition führt den Wirkstoff oder den wirksamen Bestandteil mit spezifischem Salz sowie Darreichungsform und Stärke auf.

#### **1.3 Kapitel Herstellung**

##### **1.3.1 Zusammensetzung**

Die quantitative Zusammensetzung für jeden Ausgangsstoff ist angegeben.

Die Entwicklung der Formulierung soll dargestellt werden. Dabei sollte die Wahl der Hilfsstoffe begründet (Angabe der Funktion der Hilfsstoffe in der Formulierung, Begründung der konkreten Auswahl) und nachvollziehbar dokumentiert werden.

Die Zusammensetzung soll auf eine bestimmte Ansatzgrösse (Chargengrösse) bezogen werden. Die gewählte Ansatzgrösse soll sich an den Ansatzgrössen orientieren, die in Spital- und in im Defekturmaststab herstellenden Offizinapotheken üblich sind. Bei Präparaten, die vorwiegend von Lohnherstellern produziert werden, sollte deren Ansatzgrösse monographiert werden.

Name und Menge aller verwendeten Ausgangsstoffe sollen genannt werden, auch derjenigen, die als Prozessstoffe eingesetzt werden und im Endprodukt nicht mehr vorhanden sind, wie z.B.

Lösungsmittel. Ebenso sollen z.B. zur Einstellung des pH-Wertes zu verwendende Säuren oder Basen erwähnt werden.

Es soll ein expliziter Hinweis erfolgen, falls die Einwaage des Wirkstoffs vom Gehalt desselben abhängt und ein Hilfsstoff eingesetzt wird, dessen Einwaage an die Wirkstoffeinwaage angepasst wird, um die Gesamtmasse des Ansatzes konstant zu halten.

Üblicherweise sollen alle verwendeten Ausgangsstoffe in Pharmakopöe-Qualität verwendet werden. Besteht noch keine Pharmakopöe-Monographie, soll eine solche erstellt werden.

### 1.3.2 Festlegung des Herstellungsprozess

Die Festlegung des Herstellprozesses sollte begründet und nachvollziehbar dokumentiert werden.

Eines der wesentlichen Elemente der begründeten Festlegung eines Herstellprozesses ist die Bestimmung derjenigen Herstellungsschritte, die kritisch sind und daher kontrolliert werden müssen, um zu garantieren, dass der Herstellungsprozess reproduzierbar zu einem Arzneimittel der gewünschten Qualität führt. Die Bestimmung kritischer Herstellungsschritte erfolgt anhand von Beobachtungen des Herstellprozesses. Bei den Beobachtungen kann es sich um eine retrospektive Auswertung der Herstellungsdocumentation bestehender Formulierungen handeln oder um die prospektive Entwicklung einer neuen Formulierung. Bei der Bestimmung der kritischen Herstellungsschritte können auch ergänzend bibliographische Daten zu Einflussfaktoren auf die Qualität und Stabilität des Präparates beigezogen werden. Neben den chemischen und physikalischen Eigenschaften von Wirk- und Hilfsstoffen können sich auch Verarbeitungsschritte auf die Qualität und Stabilität eines Präparates auswirken. So kann beispielsweise die Erwärmung eines Ansatzes zu einem Abbau eines thermolabilen Wirkstoffes führen.

**Hinweis zu sterilen Arzneimitteln:** Bei der Herstellung von sterilen Präparaten stellt die Anwendung des im allgemeinen Text 5.1.1. „Methoden zur Herstellung steriler Zubereitungen“ beschriebenen und technisch etablierten Prozesses der „Sterilisation im Endbehältnis“ die bevorzugte Herstellmethode dar.

### 1.3.3 Beschreibung und Überprüfung des festgelegten Herstellprozesses

Die Beschreibung des Herstellprozesses in der Monographie umfasst die chronologische Beschreibung der einzelnen Herstellungsschritte und allfällig durchzuführende Inprozesskontrollen.

Um eine möglichst breite Anwendung einer Präparatemonographie zu ermöglichen, soll der Herstellprozess möglichst auf einfachen, gängigen Technologien beruhen und seine Beschreibung nicht unnötigerweise einengend erfolgen. Ob der Herstellprozess einer Präparatemonographie zu einem Arzneimittel der erforderlichen Qualität führt, soll im Rahmen einer Ringversuchs überprüft werden. Anhand der Resultate des Ringversuchs soll die Beschreibung des Herstellprozesses finalisiert werden.

**Hinweis zur verwendeten Terminologie:** Es wird hier von einer Überprüfung mittels Ringversuch gesprochen und nicht von einer Prozessvalidierung, da sich letztere üblicherweise auf eine sehr konkrete Herstellungskonstellation bezieht (bestimmter Hersteller mit spezifischen Gerätemodellen).

## 1.4 Kapitel Prüfung auf Identität

Siehe Technical Guide for the Elaboration of Monographs der Ph. Eur.

Die Identitätsprüfungen sollen eine Überprüfung der korrekten Anwesenheit der im fertigen Präparat enthaltenen Wirk- und Hilfsstoffe, die einen entscheidenden Einfluss auf die Qualität des Präparates haben, sicherstellen. Sie sollen zwischen strukturähnlichen Substanzen, die im Präparat vorhanden sein könnten, unterscheiden können. Dazu sollen nach Möglichkeit einfache Prüfmethode ohne komplexe Analysengeräte zum Einsatz kommen. Eine Identifizierung nur über eine chromatographische Retentionszeit ist nicht ausreichend. Wenn aber zwei verschiedene chromatographische Methoden Anwendung finden, bei denen die Trennung auf verschiedenen Mechanismen beruht, oder wenn zwei verschiedene Prüfmethode in eine kombiniert werden, wie z.B. HPLC/UV diode array, HPLC/MS, GC/MS, kann die Retentionszeit zusammen mit den spektroskopischen Daten für die Identifizierung verwendet werden.

### 1.5 Kapitel Prüfung auf Reinheit

Reinheitsprüfungen dienen der Bestimmung von Abbauprodukten aus der Herstellung und nach Lagerung.

In der Regel erfolgt keine Bestimmung der Verunreinigungen, es sei denn, es liegt ein besonderes Risiko vor. So müssen beispielsweise Verunreinigungen von Parenteralia oder toxische Verunreinigungen bestimmt werden. Beim Vorhandensein von genotoxischen Verunreinigungen ist sorgfältig zu prüfen, ob eine Präparatemonographie überhaupt in Frage kommt.

Im Falle, dass eine Reinheitsprüfung aufgeführt wird, soll sie alle relevanten Abbauprodukte erfassen können und spezifisch sein. Eine Quantifizierung der Abbauprodukte soll angestrebt werden, zumindest soll aber ein Limitentest (siehe Technical Guide for the Elaboration of Monographs der Ph. Eur.) durchgeführt werden.

Die Spezifikation eines Präparates soll die zu erwartenden (Information z.B. aus Stabilitätsstudien) Abbauprodukte auflisten und limitieren (vgl. Kapitel 4.2.2 des vorliegenden Dokuments). Die Aufnahme oder das Weglassen von Abbauprodukten inkl. der gewählten Limiten soll begründet werden.

### 1.6 Kapitel Gehaltsbestimmung

Siehe Ph. Helv., insbesondere Kapitel 17 und Technical Guide for the Elaboration of Monographs der Ph. Eur.

Der Gehalt an Wirkstoffen soll bestimmt werden, wobei sich dieser auf die Definition bezieht. Der Gehalt an Hilfsstoffen, die einen entscheidenden Einfluss auf die Qualität des Präparates haben, wie z.B. Konservierungsmittel soll ggf. bestimmt werden. Die jeweilige Methode soll spezifisch und stabilitätsindizierend sein. Es ist gut möglich, für die Gehaltsprüfung und für eine allfällige Reinheitsprüfung die gleiche Methode zu verwenden.

### 1.7 Kapitel Lagerung

Neue Präparatemonographien können eine Haltbarkeitsangabe enthalten und Lagerungsbedingungen nennen. Diese beiden Angaben sollen durch eine Stabilitätsstudie belegt sein (weitere Ausführungen hierzu finden sich in Kapitel 4.2 des vorliegenden Dokuments). Üblicherweise wird eine Haltbarkeitsdauer von einem Jahr angestrebt.

### 1.8 Kapitel Verunreinigungen

Siehe Technical Guide for the Elaboration of Monographs der Ph. Eur.

Falls eine Reinheitsprüfung durchgeführt wird, sind in diesem Kapitel die Strukturformeln relevanter Abbauprodukte aufgelistet (vgl. Kapitel 4.2.2).

## 2 Anforderungen an die Durchführung von experimentellen Untersuchungen

Für alle experimentellen Untersuchungen gelten grundsätzlich die Anforderungen, die in den folgenden Dokumenten beschrieben sind:

- Ph. Eur. (insbesondere Monographien zu Darreichungsformen und allgemeine Methoden in Kapitel 2)

- Technical Guide for the Elaboration of Monographs der Ph. Eur.

Alle angewandten Methoden müssen validiert sein.

Im Folgenden sind weitere Hinweise zu bestimmten Prüfungen aufgeführt, die es – falls zutreffend – zu beachten gilt. Die Zusammenstellung hat keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Weitere geeignete Untersuchungen können notwendig sein.

## 2.1 Ringversuch

Beim Ringversuch sollen drei Ansätze an drei verschiedenen Orten hergestellt werden und anhand von Kontrollen von Prozessparametern sowie von Inprozess-, Zwischen- oder Endkontrollen untersucht werden. Der Umfang der Kontrollen im Rahmen des Ringversuches ist in der Regel umfangreicher als die später in der Monographie geforderten Prüfungen.

Hierfür soll vorgängig ein Plan erstellt werden (ein beispielhafter Aufbau eines Ringversuchsplans findet sich in **Anhang 2** des vorliegenden Dokuments). Nach Durchführung des Ringversuches sollen die Daten ausgewertet und ein Bericht erstellt werden (ein beispielhafter Aufbau eines Berichts findet sich in **Anhang 3** des vorliegenden Dokuments).

Der Ringversuchsbericht soll eine Aussage enthalten, ob der Herstellprozess robust und reproduzierbar durchzuführen ist. Im Falle einer notwendigen Anpassung soll abgeklärt werden, ob eine erneute Überprüfung des modifizierten Herstellungsprozesses im Rahmen eines Ringversuches erforderlich ist.

## 2.2 Stabilitätsuntersuchungen

### 2.2.1 Allgemeines

Die Stabilitätsuntersuchung soll vorzugsweise mit einem inerten Primärpackmittel durchgeführt werden, da keine Untersuchungen zu Reaktionsprodukten des Wirkstoffes mit dem Primärpackmittel durchgeführt werden können. Das Primärpackmittel soll in der Präparatemonographie spezifiziert werden, weil die Haltbarkeitsangabe nur für das in der Stabilitätsstudie verwendete Primärpackmittel gilt.

Zur Simulation der Variabilität der späteren Routineproduktion sollen die drei Ansätze des Präparates aus dem Ringversuch verwendet werden. Die mikrobiologische Stabilität soll bestätigt werden. Die dazugehörigen Untersuchungen sollen mindestens zu Beginn und Ende der Laufzeit durchgeführt werden.

Das Ausmass der Variabilität der einzelnen Ansätze, beeinflusst die Aussagekraft, ob ein zu einem späteren Zeitpunkt hergestelltes Präparat während der Laufzeit die Spezifikationen einhalten kann.

Die Stabilitätsuntersuchung soll alle qualitätsrelevanten Attribute des Präparates umfassen. Die durchgeführten Prüfungen sollen dabei physikalische, chemische, biologische, mikrobiologische und funktionelle Eigenschaften der Arzneiform abdecken. Mit den dabei angewendeten Prüfmethode soll u.a. das Entstehen von Abbauprodukte erkannt werden können. Die Methode zur Bestimmung der Reinheit kann auf einer stabilitätsindizierenden Gehaltsbestimmungsmethode aufbauen.

Belege zur Stabilität gegenüber Licht können bibliographischen Ursprungs sein. Steht keine Literatur zur Verfügung und wird Lichtempfindlichkeit der Zubereitung vermutet, soll eine Stabilitätsuntersuchung nach den in der ICH-Guideline Q1B (Photostability Testing of New Active Substances and Medicinal Products) beschriebenen Standardbedingungen erfolgen.

### 2.2.2 Reinheitsaspekte

Von zentralem Interesse sind der Verlauf des Wirkstoffgehaltes sowie die Zunahme von Abbauprodukten, die während der Herstellung oder der Lagerung des Arzneimittels entstehen. Die Abbauprodukte können aus der Zersetzung des Wirkstoffes oder aus der Reaktion des Wirkstoffes mit Hilfsstoffen stammen.

Die Beurteilung der Relevanz von Abbauprodukten richtet sich grundsätzlich nach der ICH Guideline Q3B(R2): Impurities in New Drug Products (vgl. insbesondere Attachments 1 und 3).

Abbauprodukte können spezifiziert, d.h. mit einem individuellen Akzeptanzkriterium versehen sein.

Abbauprodukte, die oberhalb des Berichtsgrenzwertes beobachtet werden, sollen dokumentiert werden. Alle auftretenden Abbauprodukte, die in Mengen grösser als der Berichtsgrenzwert und kleiner gleich dem Identifizierungsgrenzwert vorliegen, üblicherweise liegen sie beim Identifizierungsgrenzwert, sollen als Summe aller Abbauprodukte, einschliesslich eines Akzeptanzkriteriums ausgewiesen werden. Verunreinigungen, die ausschliesslich von der Wirkstoffsynthese bzw. vom Wirkstoff stammen und nicht auch gleichzeitig Abbauprodukt des Wirkstoffes in der Formulierung sind, werden durch Prüfung des Wirkstoffes kontrolliert. Sie werden deshalb nicht verfolgt und auch nicht in die Summe aller Abbauprodukte eingeschlossen.

Abbauprodukte über dem Identifizierungsgrenzwert sollen identifiziert werden.

Liegt die beobachtete Menge eines Abbauproduktes über dem Qualifizierungsgrenzwert, müssen die Herstellung, die Lagerbedingungen oder die Haltbarkeit angepasst werden, sofern keine toxikologische Beurteilung (sog. Qualifizierung des Abbauproduktes) vorliegt. Handelt es sich beim Abbauprodukt um einen Metaboliten des Wirkstoffes, ist in der Regel eine Qualifizierung nicht nötig.

### 2.2.3 Hinweise zur konkreten Planung von Stabilitätsuntersuchungen

Die im Rahmen der Stabilitätsuntersuchung zu überprüfenden Attribute sollen im ersten Jahr mindestens alle 3 Monate und, falls zutreffend, im zweitem Jahr alle 6 Monate durchgeführt werden. Für die Stabilitätsprüfung unter beschleunigten Bedingungen sollen Prüfungen zu mindestens 3 Zeitpunkten durchgeführt werden.

#### Schema für Präparate, die bei Raumtemperatur gelagert werden sollen

Studienart	Lagerungsbedingungen	Studiendauer	Prüfungsfrequenz
Langzeitstudie	25° C ± 2° C 60% RF ± 5 % RF	12 Monate	Zum Zeitpunkt 0, 3, 6, 9, 12 Monate
Beschleunigte Studie	40° C ± 2° C 75% RF ± 5% RF	In der Regel 6 Monate	Mind. 3 Prüfpunkte, z.B. 0, 3, 6 Monate

RF: relative Feuchte

Nur bei Präparaten, die in für Feuchte oder Wasser undurchlässige Packmittel (z.B. Glasbehälter) verpackt sind, kann bei unkontrollierter rel. Feuchte (z.B. bei Umgebungsfeuchte) gelagert werden.

#### Schema für wässrige Präparate in semi-permeablen Behältnissen

Studienart	Lagerungsbedingungen	Studiendauer	Prüfungsfrequenz
Langzeitstudie	25° C ± 2° C 40% RF ± 5 % RF	12 Monate	Zum Zeitpunkt 0, 3, 6, 9, 12 Monate
Beschleunigte Studie	40° C ± 2° C nicht mehr als 25% RF ± 5% RF	In der Regel 6 Monate	Mind. 3 Prüfpunkte, z.B. 0, 3, 6 Monate

Wässrige Präparate in semi-permeablen Behältnissen (z.B. Kunststoffbehältnisse), sollen auf möglichen Wasserverlust untersucht werden, indem sie bei tiefer RF gelagert werden. Alternativ dazu kann das Präparat bei höherer RF gelagert werden und der dabei ermittelte Wasserverlust auf eine tiefere RF umgerechnet werden. Weiterführende Informationen liefert die EMA-Guideline on stability testing: stability testing of existing active substances and related finished products (CPMP/QWP/122/02 Rev. 1 corr).

#### Schema für Präparate, die im Kühlschrank gelagert werden sollen

Studienart	Lagerungsbedingungen	Studiendauer	Prüfungsfrequenz
Langzeitstudie	5° C ± 3° C	12 Monate	Zum Zeitpunkt 0, 3, 6, 9, 12 Monate

Studienart	Lagerungsbedingungen	Studiendauer	Prüfungsfrequenz
Beschleunigte Studie	25° C ± 2° C 60% RF ± 5 % RF	In der Regel 6 Monate	Mind. 3 Prüfpunkte, z.B. 0, 3, 6 Monate

Sollte das Präparat in einem semi-permeablen Behältnis gelagert werden, soll eine Information zur Untersuchung des Ausmasses an Wasserverlust vorliegen. Die Auswertung von Stabilitätsstudien soll systematisch angegangen werden. Sie soll, wo zutreffend, Informationen zu folgenden Themen beinhalten: Resultate zu Gehalt, Abbauprodukten, physikalischen, chemischen, biologischen und mikrobiologischen Prüfungen, sowie zu funktionellen Prüfungen der entsprechenden Arzneiform. Diese einzelnen Attribute sollen getrennt ausgewertet werden. Eine Aussage zur Massenbilanz soll gemacht werden. Faktoren, die eine Massenbilanz negativ beeinflussen sollen berücksichtigt werden, wie z.B. der Abbaumechanismus, die stabilitätsindizierende Fähigkeit der Analysenmethode oder die der Analysenmethode zu Grunde liegende Streuung.

### 3 Weitere Hinweise

#### Hilfreiche Literatur der EMA:

- Note for Guidance on Development Pharmaceuticals (CPMP/QWP/155/96)
- Note for Guidance on Process Validation (CPMP/QWP/848/96)
- Note for Guidance on Manufacture of the Finished Dosage Form (CPMP/QWP/486/95)

#### Hilfreiche Literatur des ICH:

- ICH-Guideline, Q1A(R2): Stability testing of new drug substances and products
- ICH-Guideline, Q1E: Evaluation of Stability Data

### 4 Glossar

Acceptance criteria (Akkzeptanzkriterium)	Numerical limits, ranges, or other suitable measures for acceptance of the results of analytical procedures.
Degradation product (Abbauprodukt)	An impurity resulting from a chemical change in the drug substance brought about during manufacture and/or storage of the drug product by the effect of, for example, light, temperature, pH, water, or by reaction with an excipient and/or the immediate container closure system.
Identification threshold (Identifizierungsgrenzwert)	A limit above a degradation product should be identified.
Qualification threshold (Qualifizierungsgrenzwert)	A limit above a degradation product should be qualified.
Qualification (Qualifizierung)	The process of acquiring and evaluation data that establishes the biological safety of an individual degradation product or a given degradation profile at the level(s) specified.
Reporting threshold (Berichtsgrenzwert)	A limit above a degradation product should be reported.
Shelf life (Haltbarkeitsdauer)	The time period during which a drug product is expected to remain within the shelf life specification, provided that it is stored under the conditions defined in the labelling section.
Specification (Spezifikation)	A list of tests, references to analytical procedures, and appropriate acceptance criteria which are numerical limits, ranges, or other criteria for the tests described. It establishes the set of criteria to which a drug substance or drug product should conform to be considered acceptable for its intended use. Specifications are critical quality standards that are established and justified by the author of the monograph.
Stability indicating methods (stabilitätsindizierende Methode)	Stability indicating methods are quantitative test methods that can detect changes with time of drug products. Information of type and amount of degradation products over time is important for safety of drugs.

**▪ Änderungshistorie**

Version	Gültig und verbindlich ab	Beschreibung, Bemerkung	Visum (Kürzel)
<b>3.0</b>	<b>05.11.2018</b>	<b>Revisionsintervall – Dokument umfassend überarbeitet</b>	<b>scp</b>
<b>2.0</b>	<b>01.11.2014</b>	<b>Dokument wurde im Rahmen der QMS Weiterentwicklung überarbeitet.</b>	<b>scp</b>
<b>1.0</b>	<b>19.08.2010</b>	<b>Neuerstellung</b>	<b>scp</b>

**Anhang 1****Beispiel einer wissenschaftlichen Dokumentation zu einer Präparatemonographie**

- Bezeichnung des Präparates (inkl. Nennung des Wirkstoffs, dessen Stärke und Darreichungsform)
- Begründung der Aufnahme der Präparatemonographie in die Ph. Helv.
- Beschreibung durch Anwender zur Verfügung gestellt
  - a) der Zusammensetzung
    - Name und Menge der einzusetzenden Ausgangsstoffe
    - Ansatzgrösse
    - Bei neuen Präparatemonographien: Beschreibung des Behältnisses (Primärpackmittel) inkl. Spezifikation des Materials
  - b) des Herstellungsprozess
    - ggf. Beschreibung der verwendeten Anlagen, kontrollierten Prozessparameter und durchgeführten Inprozess-, Zwischen und Endkontrollen
- Falls vorhanden, Werdegang der Zusammensetzung und des Herstellungsprozesses durch Anwender zur Verfügung gestellt
- Beleg einer reproduzierbaren und robusten Herstellung wird durch Swissmedic wahrgenommen
  - Planung des Ringversuches
  - Bericht zum Ringversuch
- Prüfungen
  - Beschreibung der Prüfungen wird durch die Anwender zur Verfügung gestellt
  - Falls vorhanden, Unterlagen zur Auswahl und Entwicklung der jeweiligen Prüfmethode durch Anwender zur Verfügung gestellt
  - Durchführung der Validierung und Dokumentation derselben durch Swissmedic
- Bei neuen Präparatemonographien: Beleg der Haltbarkeit anhand von Stabilitäts- oder anderen Untersuchungen, wie z.B. Prüfung von Rückstellmustern. Dies kann sowohl durch Swissmedic als auch durch die Anwender erfolgen.
  - (Stabilitäts)Prüfplan
  - Kritische Bewertung der (Stabilitäts)Ergebnisse und Festlegung der Aufbewahrungsbedingungen und der Haltbarkeit



**Anhang 2****Beispiel für die Inhalte einer Ringversuchsplanung**

Der Ringversuchsplan soll mindestens die folgenden Informationen enthalten:

- Beschreibung des Herstellungsprozesses mit hervorgehobenen kritischen Prozessschritten bzw. Prozessparametern, denen während des Ringversuches besondere Beachtung geschenkt werden soll
- Spezifizierung der zu beobachtenden Prozessparameter
  - Art der Beobachtung und Dokumentation
  - Akzeptanzkriterien
- ggf. Spezifizierung der durchzuführenden Inprozess-, Zwischen- und Endkontrollen
  - ggf. Musterzugsplan mit Zeitpunkt, Art und Ort des Musterzugs
  - Anzuwendende Prüfmethode und Akzeptanzkriterien für Prüfergebnisse
- Hinweise zum Validierungsstatus der angewendeten Prüfmethode
- Weitere Hinweise zur Durchführung und Auswertung

**Anhang 3****Beispiel für die Inhalte eines Ringversuchsberichts**

Nach erfolgter Durchführung des Ringversuches soll ein Bericht erstellt werden, der mindestens die folgenden Informationen enthält:

- Dokumentation der Herstellung, enthaltend eine Zusammenstellung der:
  - beobachteten Prozessparameter
  - Prüfergebnisse der ggf. durchgeführten Inprozess-, Zwischen- und Endkontrollen
  - Abweichungen von den vorgängig festgelegten Spezifikationen
- Diskussion der Beobachtungen und Resultate
- Aussage, ob und warum die Erkenntnisse aus dem Ringversuch eine Anpassung des festgelegten Herstellungsprozesses erfordern (z.B. Spezifikationen nicht einhaltbar) oder erlauben (z.B. Reduktion des Prüfumfanges auf Basis der nachgewiesenen Validität des definierten Prozesses)
- Schlussfolgerung (z.B. der Herstellungsprozess gilt als erfolgreich überprüft oder der Herstellungsprozess muss überarbeitet werden, da nicht erfolgreich überprüft)